

RESUMO

Introdução

O tabagismo é um dos principais factores de risco modificáveis para o desenvolvimento de doença cardíaca coronária e suas complicações. Paradoxalmente, há evidência de que os fumadores apresentam melhor prognóstico a curto prazo após a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, um fenómeno designado por paradoxo dos fumadores. As diferenças nas características de base entre fumadores e não fumadores (nomeadamente a idade menos avançada e o menor número de comorbilidades nos doentes com tabagismo) poderiam explicar o paradoxo. Contudo, nalguns estudos, o melhor prognóstico nos fumadores persiste mesmo após ajuste para possíveis variáveis confundentes, levando a crer que o tabagismo constitui, *per se*, um factor preditor de bom prognóstico após uma síndrome coronária aguda.

Objectivos

Este trabalho de investigação procura verificar a existência do paradoxo dos fumadores numa população com síndromes coronárias agudas e clarificar o impacto do tabagismo como preditor independente de melhor prognóstico a longo prazo nestes doentes.

Metodologia

Dos 1329 doentes internados consecutivamente por síndromes coronárias agudas na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006, seleccionaram-se 422 após emparelhamento por idades. A população em estudo foi então dividida em dois grupos consoante a história tabágica. Os doentes foram seguidos durante 365 dias, tendo sido comparados relativamente a características epidemiológicas, clínicas, exames complementares de diagnóstico, terapêutica instituída, ocorrência de complicações e morte.

Resultados

Verificou-se que os doentes fumadores eram maioritariamente do sexo masculino, apresentavam menos comorbilidades e factores de risco cardiovasculares. Durante o internamento, os fumadores revelaram menos complicações (5,2% vs. 15,8%, $p < 0,001$) e menor taxa de mortalidade (3,8% vs. 9,5%, $p < 0,001$). O bom prognóstico manteve-se após 365 dias, quer relativamente à ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares major (12,2% vs. 21,5%, $p < 0,05$), quer no que se refere à mortalidade (4,2% vs. 10,1%, $p < 0,05$). A análise multivariada estabeleceu o tabagismo como preditor independente e positivamente associado a uma menor mortalidade (HR=0,29 IC=0,12 - 0,72, $p < 0,05$) e a menor ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares major (HR=0,34 IC=0,18 - 0,66, $p < 0,05$), aos 365 dias após uma síndrome coronária aguda.

Conclusões

Este estudo mostrou que o melhor prognóstico dos fumadores após uma síndrome coronária aguda se mantém aos 365 dias, mesmo com recurso a análise multivariada e ajuste para possíveis variáveis confundentes. Deste modo, o tabagismo emerge como preditor independentemente associado a melhor prognóstico após uma síndrome coronária aguda, tanto a curto como a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes Coronárias Agudas, Tabagismo, Prognóstico, Preditores independentes de mortalidade

ABSTRACT

Introduction

Smoking is a major modifiable risk factor for developing of coronary heart disease and its complications. Paradoxically, there is evidence that smokers have a better short term prognosis after the occurrence of acute myocardial infarction, the so called smoker's paradox. Differences in baseline characteristics between smokers and nonsmokers (including the younger age and fewer comorbidities reported in smokers) could explain the paradox. However, in some studies, the better prognosis of smokers persists even after adjusting for possible confounding variables, leading to the belief that smoking is in itself an important predictor of good outcome after an acute coronary syndrome.

Objectives

This study aims to verify the existence of the smoker's paradox in a population with acute coronary syndromes and to clarify the impact of smoking as an independent predictor of better long-term prognosis in these patients.

Methodology

From the 1329 patients consecutively admitted for acute coronary syndromes in the Unidade de Cuidados Intensivos Coronários of the Hospitais da Universidade de Coimbra, from May 2004 to December 2006, 422 were selected after age matching. The study population was then divided into two groups according to smoking history. Patients were followed for 365 days and were compared for epidemiological and clinical characteristics, complementary diagnostic testing, therapeutic regimens, complications and mortality.

Results

We found that smokers were mostly male, had fewer comorbidities and cardiovascular risk

factors. Smokers also showed fewer in-hospital complications (5.2% vs. 15.8%, $p < 0.001$) and mortality (3.8% vs. 9.5%, $p < 0.001$). The advantageous outcomes persisted after 365 days, both for the occurrence of major cardiac and cerebrovascular events (12.2% vs. 21.5%, $p < 0.05$), and mortality (4.2 % vs. 10.1%, $p < 0.05$). Multivariate analysis established smoking as an independent predictor positively associated with lower mortality (HR=0,29 IC=0,12 - 0,72, $p < 0,05$) and occurrence of major cardiac and cerebrovascular events (HR=0,34 IC=0,18 - 0,66, $p < 0,05$), at 365 days after an acute coronary syndrome.

Conclusions

This study demonstrated that the better prognosis of smokers after the occurrence of an acute coronary syndrome persists at 365 days, even using a multivariate analysis system and adjusting for possible confounding variables. Therefore, smoking emerges as an independent predictor associated with better prognosis after an acute coronary syndrome, both short and long term.

KEY WORDS: Acute Coronary Syndromes, Smoking, Prognosis, Predictors of mortality

INTRODUÇÃO

O tabagismo é um potente factor de risco modificável para o desenvolvimento de aterosclerose coronária prematura, eventos aterotrombóticos e morte súbita de causa cardíaca (Doyle et al., 1964; Doll e Peto, 1976; Taylor et al., 1998; Wood et al., 1998). De facto, sabe-se hoje, que tanto os fumadores activos como os fumadores passivos estão expostos a uma vasta gama de substâncias com impacto na aterogénese (Panagiotakos et al., 2002; Oliveira et al., 2007; Pell et al., 2009). Paradoxalmente, há evidência sugerindo que o tabagismo constitui um factor predictor de bom prognóstico a curto prazo, após a ocorrência de uma Síndrome Coronária Aguda (SCA) (Kelly et al., 1985; Molstad, 1991; Barbash et al., 1993; Lee et al., 1995; Purcell et al., 1999; Gourlay et al., 2002; Ruiz-Bailen et al., 2004; Fonarow et al., 2008). Este fenómeno passou a ser descrito na literatura científica como o paradoxo dos fumadores (Barbash et al., 1995).

Os resultados de investigação até agora obtidos são unânimes ao demonstrar que os fumadores são indivíduos mais jovens, maioritariamente do sexo masculino, com doença coronária menos difusa, com menos comorbilidades (tais como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidémia) e, conseqüentemente, com um menor número de factores de risco cardiovasculares. Um denominador comum em certos estudos sobre esta problemática (Barbash et al., 1995; Gottlieb et al., 1996; Andrikopoulos et al., 2001; Bettencourt et al., 2004; Himbert et al., 2005; Weisz et al., 2005; Gaspar et al., 2009) é o facto de fundamentarem a explicação para o paradoxo nas diferenças de base observadas, apontando a idade e o perfil de risco mais favorável como justificação para o aparente melhor prognóstico dos fumadores após uma SCA. Estas conclusões surgiram com constatação que o documentado efeito protector do tabaco se perdia após uma análise multivariada. Todavia, a persistência de uma associação residual entre o tabagismo e o melhor prognóstico após uma SCA, verificada em outros trabalhos (Kelly et al., 1985; Molstad, 1991; Purcell et al., 1999;

Gourlay et al., 2002; Ruiz-Bailen et al., 2004; Fonarow et al., 2008), mostrou que o paradoxo existe e que não é totalmente explicado pelas covariáveis medidas, mesmo procedendo a uma análise multivariada.

A procura de uma etiologia para o paradoxo dos fumadores fez emergir a questão em grandes ensaios internacionais (NRFMI¹, GRACE², entre outros). Apesar disso, devido à disparidade nos resultados, ainda não foi possível estabelecer uma causa para a ocorrência do fenómeno.

Mais do que buscar uma etiologia, este trabalho de investigação tem como objectivos: i) verificar a existência do paradoxo na população em estudo e ii) clarificar o impacto do tabagismo na ocorrência de eventos cardíacos ou cerebrovasculares *major* (MACCE) e de mortalidade até 365 dias após uma SCA. Pretende-se, assim, colmatar uma lacuna de conhecimento, uma vez que os estudos anteriormente levados a cabo se focaram principalmente na mortalidade intra-hospitalar e até 6 meses após o evento coronário agudo. Além disso, salvo raras excepções (Ruiz-Bailen et al., 2004; Himbert et al., 2005; Sukiennik et al., 2007; Gaspar et al., 2009), os estudos até agora conduzidos incidem apenas no prognóstico após Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), não considerando o grupo de doentes diagnosticados com Angina Instável (AI). Neste sentido, a principal finalidade do estudo é testar a hipótese de o tabagismo constituir um factor preditor independente de melhor prognóstico a longo prazo após uma SCA.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Este trabalho de investigação constitui um estudo observacional e prospectivo (colecção prospectiva e consecutiva de dados e análise retrospectiva de resultados). Durante o período de Maio de 2004 a Dezembro de 2006, foram colhidos dados clínicos, demográficos,

¹ NRFMI (National Registry for Myocardial Infarction)

² GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)

laboratoriais, electrocardiográficos, ecocardiográficos e angiográficos de 1329 doentes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários (UCIC) do Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), com o diagnóstico de SCA. Definiu-se EAM (com e sem supra desnivelamento do segmento ST) e AI de acordo com os dados clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais presentes nas *guidelines* propostas pelo American College of Cardiology (ACC) e American Heart Association (Braunwald et al., 2000).

Do universo de 1329 doentes, seleccionaram-se 422, após emparelhamento por idades. A população em estudo foi posteriormente dividida em 2 grupos, mediante a existência, ou não, de hábitos tabágicos: grupo A – fumadores (n=211) e grupo B – não fumadores (n=211). Considerou-se que os indivíduos pertencentes ao grupo A seriam aqueles com história de tabagismo activo, independentemente da carga tabágica diária; e que o grupo B seria constituído por indivíduos sem qualquer história de tabagismo ao longo da sua vida. Os ex-fumadores foram excluídos do estudo com vista a evitar viés de classificação. A informação relativa aos hábitos tabágicos foi obtida junto do doente à data de admissão.

Durante o período do internamento, foi avaliada e datada a ocorrência e tipo de complicações intra-hospitalares, a ocorrência de morte por qualquer causa, a terapêutica instituída, a duração do internamento e a medicação no momento da alta hospitalar.

Os doentes foram submetidos a seguimento clínico durante um período de 365 dias, através de consulta presencial ou contacto telefónico. Durante o seguimento, consideraram-se como eventos primários (*endpoints* no *follow-up*) a ocorrência de MACCE e mortalidade, independentemente da causa, aos 30, 180 e 365 dias após a ocorrência da SCA.

Análise Estatística

Compararam-se as variáveis categóricas (expressas por percentagem e frequência) com recurso ao teste χ^2 de *Pearson*. O *odds ratio* (OR) foi calculado para cada variável, tendo sido expresso com um intervalo de confiança de 95%. Nas variáveis contínuas com distribuição normal (confirmada pelo teste de *Levene*), os subgrupos foram comparados com recurso ao teste *t* de *Student* e os resultados expressos em média \pm desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil e foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para comparação das subpopulações. Foi considerada significância estatística para um valor de $p < 0,05$.

Na análise multivariada recorreu-se à regressão logística de Cox para aferir quais as variáveis independentemente associadas a mortalidade e ocorrência de MACCE aos 365 dias após uma SCA. Incluíram-se no modelo de análise multivariada as variáveis clinicamente relevantes em termos prognósticos após análise univariada. Procurou-se, deste modo, avaliar o impacto de outras co-variáveis no efeito protector do tabaco.

Através do método de *Kaplan Meier* analisou-se a mortalidade global e a sobrevivência livre de eventos cardiovasculares *major*, durante um período de 365 dias.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 15 (*Statistical Package for Social Sciences*) da SPSS Inc, Chicago IL.

RESULTADOS

Características Gerais

A Tabela I sumariza as características clínicas, epidemiológicas e electrocardiográficas de ambos os grupos. Verificou-se que os doentes com história de tabagismo eram maioritariamente do sexo masculino e apresentavam menos comorbilidades, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* (DM) e dislipidémia.

	Fumadores	Não Fumadores	p-Valor	
Sexo Masculino	91,5%	68,7%	<0,001	
Dias de internamento*	5 (6 – 3)	4 (6 – 3)	0,048	
Parâmetros Hemodinâmicos				
Frequência Cardíaca	76 ± 17	79±18	0,140	
Tensão Arterial Sistólica	132±22	133±25	0,491	
Tensão Arterial Diastólica	73±14	73±15	0,723	
Factores de Risco Cardiovascular				
Hipertensão Arterial (HTA)	53,3%	70,5%	<0,001	
Dislipidémia	53,5%	72,0%	<0,001	
Índice de Massa Corporal (IMC)*	26,36 (29,31 – 24,43)	27,51 (31,05 – 24,59)	0,040	
Diabetes Conhecida	19,5%	28,3%	0,038	
Stress/Sedentarismo	31,3%	18,0%	0,002	
História familiar de doença coronária	12,8%	14,2%	0,669	
Antecedentes Cardiovasculares				
Angor Prévio	58,2%	53,9%	0,393	
Enfarte Agudo do Miocárdio Prévio	14,8%	17,6%	0,450	
Doença Coronária Prévia	59,0%	52,0%	0,153	
Cateterismo Prévio	18,3%	22,2%	0,316	
PTCA Prévia	9,2%	9,8%	0,841	
CABG Prévia	2,9%	6,9%	0,059	
AVC/AIT	1,9%	8,6%	0,002	
Doença Arterial Periférica (DAP)	3,3%	4,0%	0,704	
Na admissão				
Classe Killip				
	1	88,5%	86,6%	0,566
	2	8,7%	10,5%	0,516
	3	2,4%	0,5%	0,122*
	4	0,5%	2,4%	0,215*
Score de Risco TIMI	0	8,1%	7,6%	0,856
	1	17,5%	19,4%	0,616
	2	26,5%	30,3%	0,388
	3	22,3%	25,6%	0,425
	4	15,2%	9,5%	0,076
	5	7,6%	6,2%	0,564
	6	2,8%	1,4%	0,503
	7	0,0%	0,0%	----

Tabela I - Características clínicas, epidemiológicas e electrocardiográficas de ambos os grupos de doentes: Fumadores e Não Fumadores.

* valores apresentados em mediana e variação interquartil.

PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

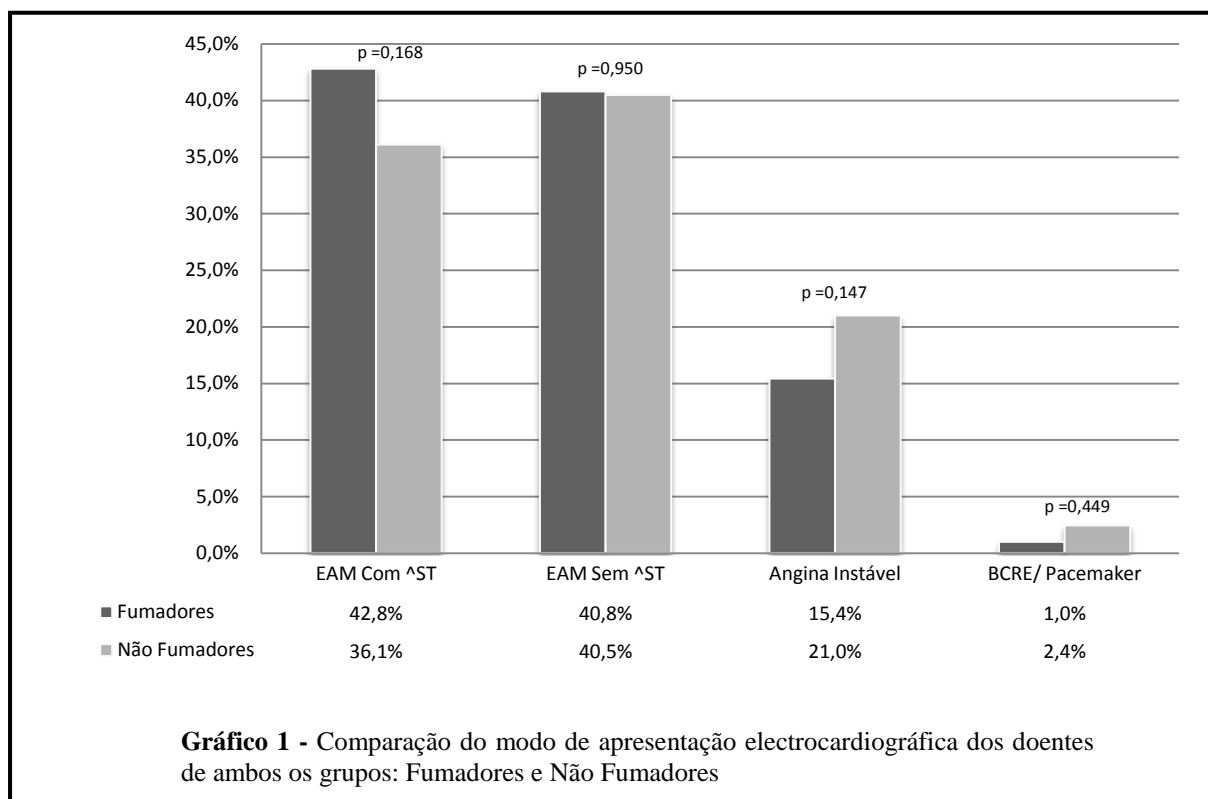
CABG – Coronary Artery Bypass Surgery

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AIT – Acidente Isquémico Transitório

Além disso, os fumadores apresentavam um índice de massa corporal (IMC) significativamente menor e menos antecedentes de doença cerebrovascular. Por outro lado, apresentavam maior taxa de stress/sedentarismo, relativamente ao grupo de doentes não fumadores. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente a outros factores de risco cardiovasculares.

Quanto à forma de apresentação electrocardiográfica, observou-se que o EAM com supra desnivelamento do segmento ST era mais frequente em fumadores (e que o diagnóstico de Angina Instável predominava nos não fumadores (Gráfico 1). Estes dados carecem, no entanto, de significância estatística ($p > 0,05$).



Dados laboratoriais, ecocardiográficos, angiográficos e tratamento

Os dados laboratoriais, ecocardiográficos, angiográficos e relativos ao tratamento instituído, encontram-se registados na Tabela II.

	Fumadores	Não Fumadores	p-Valor
Parâmetros Laboratoriais			
Colesterol HDL (mg/dL)	41±10	43±10	0,054
Colesterol LDL (mg/dL)	133±34	130±38	0,472
Triglicéridos (mg/dL)*	158 (225 – 106)	136 (217 – 100)	0,026
Taxa de Filtração Glomerular (mL/min)*	78,86 (92,04 – 67,45)	73,60 (89,4 – 58,65)	0,018
Glicémia em jejum (mg/dL)*	127 (164 – 106)	126 (177 – 105)	0,929
Hemoglobina inicial	14,5 ±1,5	13,8±1,7	<0,001
ApoA/Apo B	0,84 (1,05 – 0,69)	0,76 (0,97 – 0,59)	0,013
CK-MB	140,47 ± 160,30	124,65 ± 252,60	0,507
Troponina I	45,54 ± 65,72	35,12 ± 66,57	0,467
Ecocardiograma			
Fracção de Ejeção	52±11	52±12	0,510
Dados Angiográficos			
Fracção de Ejeção Ventricular Esquerda	61±15	59±18	0,447
Estratégia invasiva	72,5%	62,6%	0,029
Cateterismo Sem Lesões	10,5%	18,9%	0,042
Lesão de 1 Vaso	50,3%	42,4%	0,182
Lesão de 2 Vasos	17,0%	20,5%	0,454
Lesão de 3 Vasos	22,2%	16,7%	0,239
Lesão do tronco comum	3,3%	1,5%	0,456
Lesão da artéria descendente anterior	51,6%	56,1%	0,455
Lesão da artéria circunflexa	39,2%	37,1%	0,717
Lesão da artéria coronária direita	58,8%	39,4%	0,001
Reperusão/PTCA Facilitada			
PTCA Primária	92,5%	89,3%	0,551
Fibrinólise	2,5%	5,4%	0,402
PTCA Facilitada	5,0%	5,4%	1,000
PTCA			
Revascularização Completa	50,4%	51,4%	0,872
Não Revascularizável	25,5%	29,9%	0,449
Revascularização Parcial	24,1%	18,7%	0,310
Stent			
Uso de Stent	64,1%	55,3%	0,133
Tipo de Stent	Metal	41,2%	17,8%
	Com Fármaco	58,8%	82,2%
Quantidade de Stents	1	72,9%	68,5%
	2	18,8%	24,7%
	3	6,3%	5,5%
	4	0,0%	0,0%
	5	2,1%	1,4%

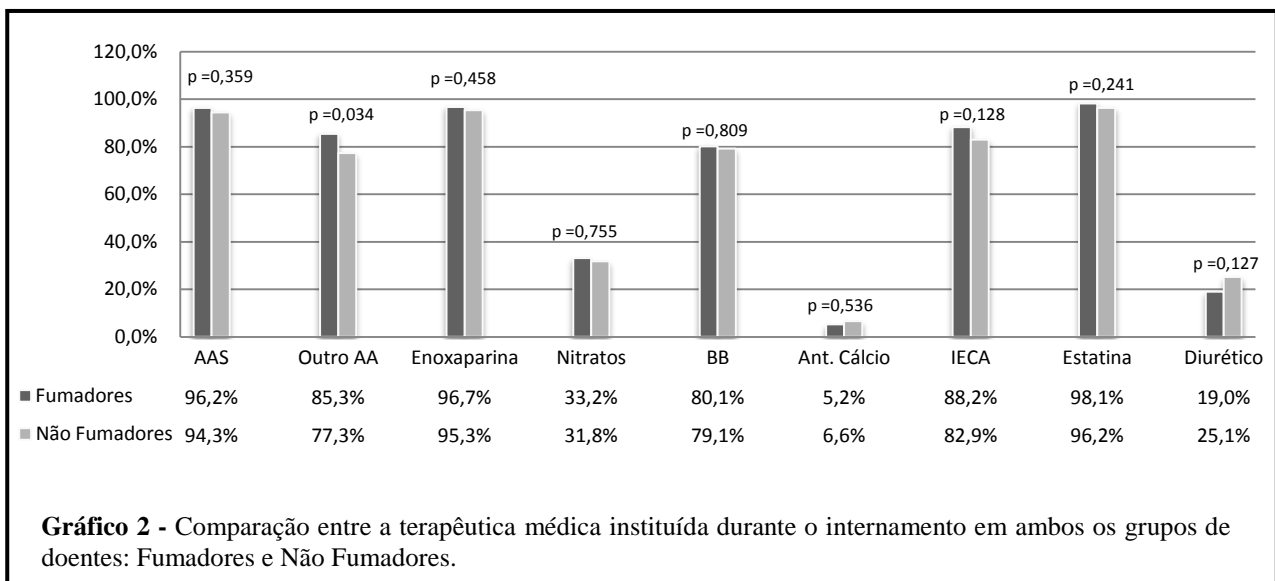
Tabela II - Dados laboratoriais, electrocardiográficos, ecocardiográficos, angiográficos e terapêuticos relativos aos dois grupos de doentes: Fumadores e Não Fumadores.

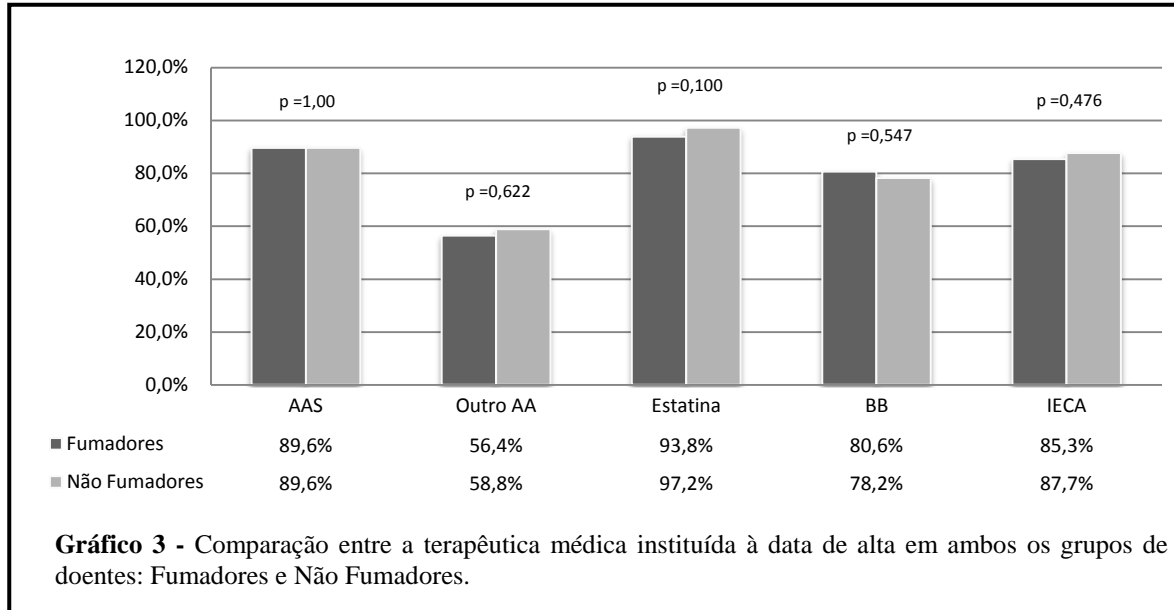
* valores apresentados em mediana e variação interquartil.

Laboratorialmente observou-se que os doentes fumadores se apresentavam com níveis de hemoglobina (Hb) inicial, triglicéridos (TG) e relação ApoA/ApoB significativamente superiores aos doentes não fumadores. Os doentes fumadores apresentavam ainda uma maior taxa de filtração glomerular (TFG). Não se encontraram diferenças estatisticamente relevantes no que diz respeito aos marcadores de necrose miocárdica.

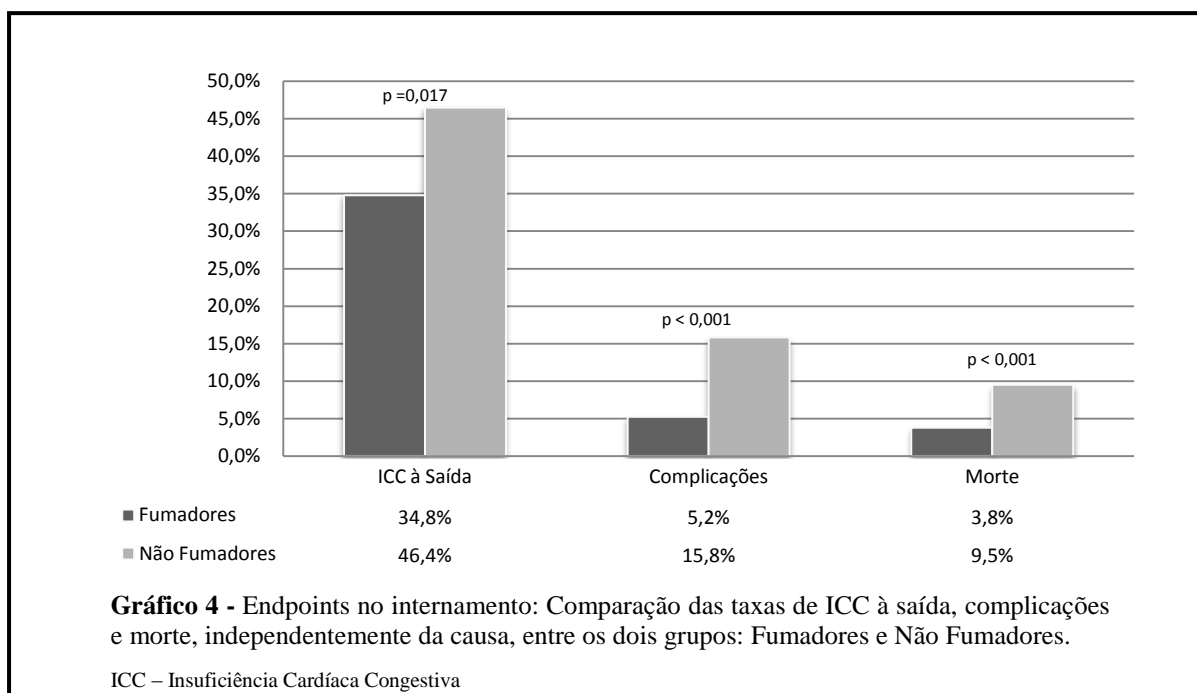
Verificou-se que o número total de doentes submetidos a estratégia invasiva (n=285) era maioritariamente constituído por doentes com antecedentes tabágicos. Apurou-se ainda, que os fumadores manifestavam mais frequentemente um exame positivo para lesões coronárias, principalmente no que toca a lesões da artéria coronária direita. Deste modo, o número de intervenções coronárias percutâneas (PTCA) na artéria coronária direita foi significativamente superior no grupo de doentes fumadores (31,4% vs. 18,9%, $p=0,016$). No que diz respeito à utilização de *stents*, verificou-se que nos doentes sem antecedentes tabágicos se utilizou, mais frequentemente, *stent* com fármaco.

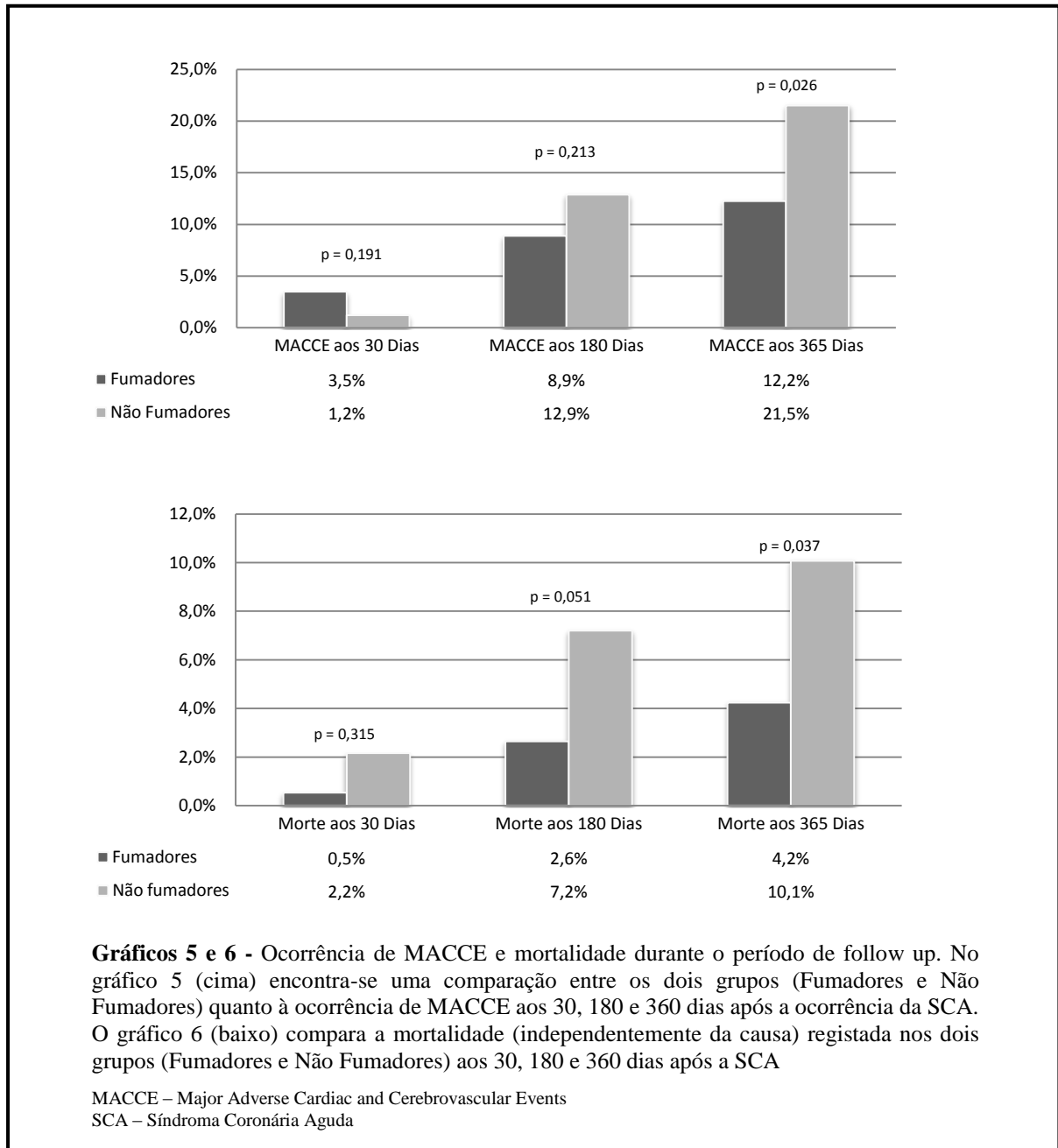
Não se observaram diferenças estatisticamente relevantes entre os dois grupos de doentes no que diz respeito à terapêutica médica instituída no internamento e à data de alta (Gráficos 2 e 3, respectivamente).



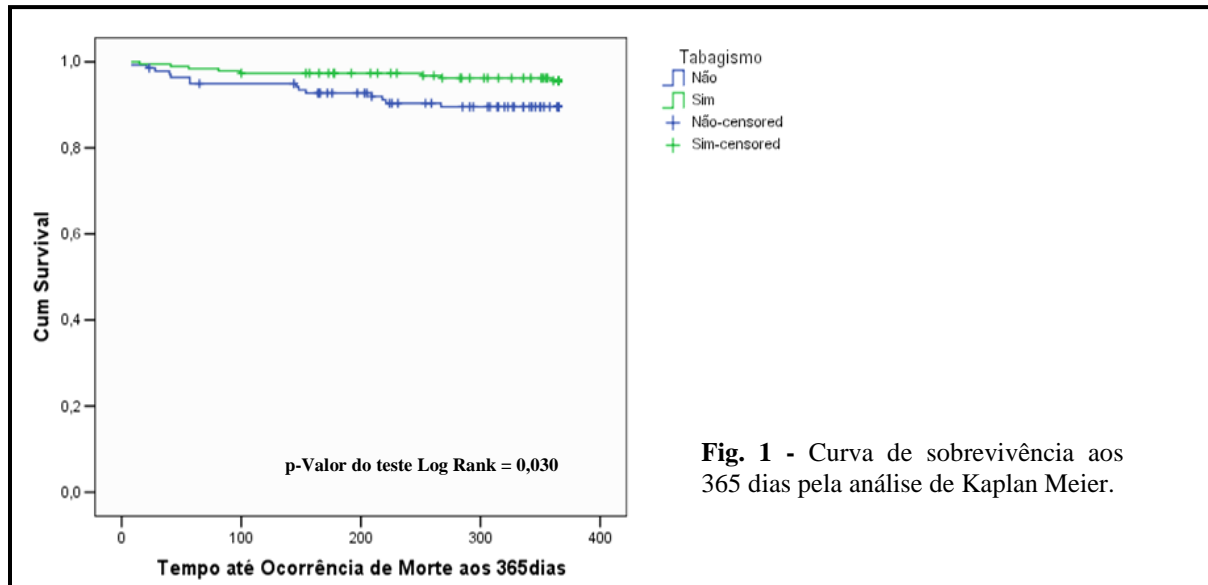


Numa análise retrospectiva referente ao período de internamento, o grupo de doentes fumadores apresentou menor taxa de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (34,8% vs. 46,4%, $p < 0,05$), menos complicações intra-hospitalares (5,2% vs. 15,8%, $p < 0,001$) e menor taxa de mortalidade (3,8% vs. 9,5%, $p < 0,001$), comparativamente ao grupo de não fumadores (Gráfico 4). Os dados relativos ao seguimento clínico (endpoints no *follow up*) encontram-se expressos nos gráficos 5 e 6.





Apesar de se verificar uma tendência para menor taxa de mortalidade nos fumadores, aos 30 e aos 180 dias, as diferenças entre os dois subgrupos não foram estatisticamente significativas. Aos 365 dias apurou-se que tanto a ocorrência de MACCE (12,2% vs. 21,5%, $p < 0,05$) como a mortalidade (4,2% vs. 10,1%, $p < 0,05$) eram significativamente menores nos doentes fumadores. A curva de sobrevivência, segundo análise de Kaplan-Meier, relativa à mortalidade aos 365 dias, encontra-se expressa na Fig. 1.

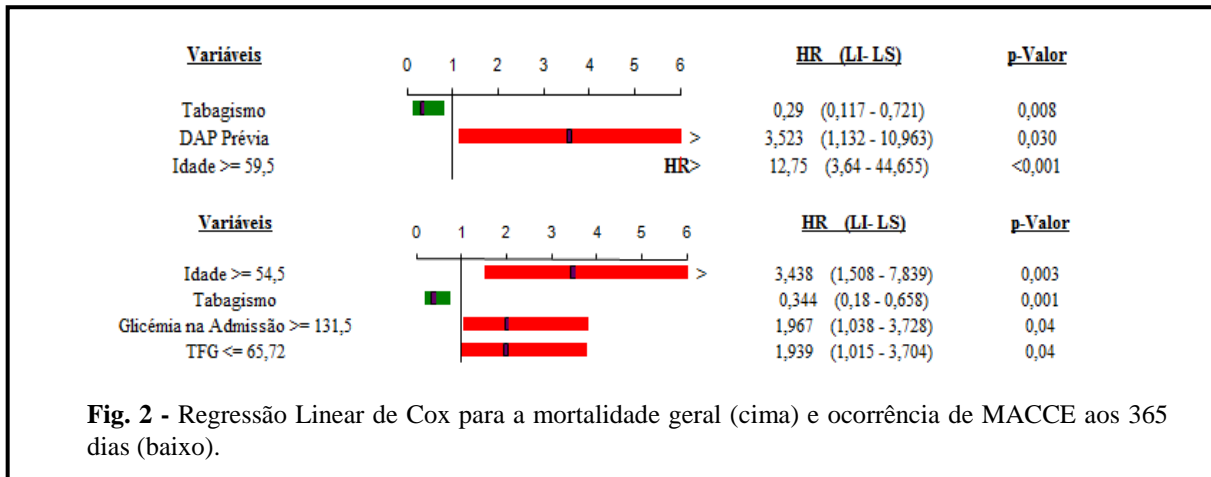


Análise multivariada

Face aos resultados obtidos e com o intuito de determinar os factores preditores independentes de MACCE e mortalidade aos 365 dias, procedeu-se à análise multivariada. Foram incluídas no modelo de regressão de Cox variáveis clinicamente relevantes simultaneamente com o tabagismo. Para a mortalidade geral (Fig. 2), verificou-se que a idade $\geq 59,5$ anos ($p < 0,001$) e a história prévia de doença arterial periférica ($p < 0,05$) foram considerados preditores independentes de mortalidade aos 365 dias. Por seu turno, o tabagismo foi, independente e positivamente, associado a uma menor mortalidade ($p < 0,05$), após a ocorrência de uma SCA.

No que se refere à ocorrência de MACCE aos 365 dias, as variáveis incluídas no modelo de análise multivariada que demonstraram significância estatística foram a idade, o tabagismo, a glicemia na admissão e a TFG (Fig. 2). A idade $\geq 54,5$ anos foi o preditor mais potente de MACCE (HR=3,44 IC:1,51-7,84). Os outros preditores de independentes identificados foram uma glicémia na admissão $\geq 131,5$ mg/dL, e uma TFG $\leq 65,72$ mL/min.

Mais uma vez, e após ajuste para possíveis variáveis confundentes, o tabagismo foi, independente e positivamente, associado a menor ocorrência de MACCE aos 365 dias.



DISCUSSÃO

Nos doentes com hábitos tabágicos, a maior prevalência de EAM com supra desnivelamento do segmento ST foi um resultado apurado em vários estudos sobre o paradoxo dos fumadores (Bettencourt et al., 2004; Himbert et al., 2005; Katayama et al., 2008; Gaspar et al., 2009) . No nosso estudo, esta tendência também se verificou, apesar de estatisticamente não significativa. De facto, em estudos epidemiológicos recentes (Rosengren et al., 2004; Rosengren et al., 2005; Bjorck et al., 2009) mostrou-se que o tabaco estava mais frequentemente associado a enfartes com supra desnivelamento do segmento ST, principalmente em indivíduos com menos de 65 anos de idade e em mulheres. Este acontecimento foi associado à maior trombogenicidade e disfunção endotelial que o tabagismo provoca, favorecendo assim uma oclusão total na artéria coronária envolvida (Bjorck et al., 2009). Logicamente, levantou-se a hipótese desta maior trombogenicidade permitir uma resposta mais favorável ao tratamento fibrinolítico nos doentes com história de

tabagismo (Grines et al., 1995). Contudo, um estudo de larga escala baseado na população do Subestudo de Angioplastia GUSTO-IIb, determinou que a PTCA está associada a melhor prognóstico aos 30 dias, independentemente do estado tabágico do doente (Hasdai et al., 1999). Não é, portanto, de estranhar, que a grande maioria dos nossos doentes (fumadores e não fumadores) tenha sido submetida a PTCA e não a tratamento fibrinolítico.

Globalmente, a estratégia invasiva foi efectuada num maior número de vezes nos doentes fumadores, dado consistente com estudos anteriores (Himbert et al., 2005; Gaspar et al., 2009). Também em harmonia com os resultados de estudos angiográficos prévios (Barbash et al., 1995), os fumadores apresentaram, mais frequentemente, oclusão da artéria coronária direita.

A análise univariada mostra que o grupo de doentes fumadores é, maioritariamente, composto por indivíduos do sexo masculino e apresenta um menor número de factores de risco cardiovascular, nomeadamente menor IMC e menos comorbilidades (HTA, DM, doença cerebrovascular e dislipidémia). Estes resultados encontram-se de acordo com os principais estudos de larga escala realizados (Kelly et al., 1985; Mueller et al., 1992; Barbash et al., 1995; Andrikopoulos et al., 2001; Gourlay et al., 2002; Himbert et al., 2005). Os mesmos trabalhos evidenciaram ainda que os indivíduos com antecedentes tabágicos demonstravam uma menor taxa de complicações e mortalidade intra-hospitalares, após a ocorrência de uma SCA, o que também se observou, significativamente, no nosso estudo. A associação do tabaco a uma clara vantagem na sobrevida após uma SCA, aliada ao já estabelecido papel do tabaco como potente factor de risco modificável para SCA (Doyle et al., 1964; Doll e Peto, 1976; Taylor et al., 1998; Panagiotakos et al., 2002; Oliveira et al., 2007), constitui o paradoxo dos fumadores (Barbash et al., 1995).

Em vários ensaios, contudo, o aparente efeito benéfico do tabagismo desaparece após uma análise multivariada (Mueller et al., 1992; Ishihara et al., 1997; Andrikopoulos et al.,

2001; Ribeiro et al., 2003; Bettencourt et al., 2004; Himbert et al., 2005; Weisz et al., 2005; Katayama et al., 2008; Gaspar et al., 2009). O facto de o grupo de indivíduos fumadores ser, em média, uma década mais jovem e apresentar um perfil de risco mais favorável, fez com que estas variáveis fossem apontadas como os principais factores influenciando o prognóstico após uma SCA e, conseqüentemente, como explicação para o paradoxo (Barbash et al., 1995; Gottlieb et al., 1996; Andrikopoulos et al., 2001; Bettencourt et al., 2004; Himbert et al., 2005; Gaspar et al., 2009). A abolição do termo paradoxo dos fumadores chegou mesmo a ser proposta por vários autores (Andrikopoulos et al., 2001; Himbert et al., 2005; Gaspar et al., 2009), argumentando que a terminologia poderia induzir erroneamente a opinião pública quanto a eventuais benefícios do tabaco nas SCA.

Com vista a eliminar, à partida, as diferenças observadas, o nosso estudo foi pioneiro ao emparelhar os doentes por idades. A clara vantagem na sobrevida, apresentada pelos fumadores, subsistiu mesmo após a análise multivariada. Os nossos resultados estão de acordo com os obtidos pelo maior estudo realizado até ao momento (Gourlay et al., 2002), que envolveu 297 458 indivíduos diagnosticados com EAM. A mesma conclusão foi alcançada noutros trabalhos, tanto na era pré-trombolítica (Kelly et al., 1985; Molstad, 1991) como na era trombolítica (Barbash et al., 1993; Lee et al., 1995; Purcell et al., 1999; Ruiz-Bailen et al., 2004; Fonarow et al., 2008), demonstrando que o paradoxo não é totalmente explicado pelas covariáveis medidas, nem por uma terapêutica mais agressiva.

Salvo raras excepções (Bettencourt et al., 2004; Ruiz-Bailen et al., 2004; Himbert et al., 2005; Gaspar et al., 2009), os resultados apresentados referem-se, meramente, ao prognóstico após EAM, não considerando o grupo de doentes diagnosticados com Angina Instável. Bettencourt et al. (2004), Himbert et al. (2005) e Gaspar et al. (2009) constataram que o eventual benefício dos fumadores após uma SCA desaparecia mediante uma análise multivariada. Já no trabalho de Ruiz-Bailen et al. (2004), confirmou-se a existência do

paradoxo em indivíduos diagnosticados com EAM mas o mesmo resultado careceu de significância estatística nos doentes com Angina Instável. Pelo contrário, no nosso estudo constatou-se uma significativa vantagem dos fumadores, independentemente do tipo de SCA, alargando o espectro de doentes abrangidos pelo paradoxo.

Por outro lado, embora estudos anteriores tenham reportado um prognóstico mais favorável em fumadores (Kelly et al., 1985; Molstad, 1991; Barbash et al., 1993; Lee et al., 1995; Purcell et al., 1999; Gourlay et al., 2002; Ruiz-Bailen et al., 2004), a grande maioria cinge-se a uma análise da mortalidade intra-hospitalar. Escassos foram os que avaliaram o impacto do tabagismo num período superior a 6 meses após uma SCA (Kelly et al., 1985; Ishihara et al., 1997; Weisz et al., 2005). Além disso, os poucos que decidiram ir mais longe, constataram que o benefício do tabagismo em termos de mortalidade a longo prazo, não resistia a uma análise multivariada. Ishihara et al. (1997) estudaram o impacto do tabaco na sobrevida até aos 5 anos, concluindo que o tabagismo tinha tendência a ser associado a uma maior sobrevivência a longo prazo, apesar de, após análise multivariada, a idade e o grau TIMI final serem os únicos preditores independentes de sobrevida. Os resultados do nosso estudo, ao evidenciarem de forma estatisticamente significativa o tabagismo como preditor independente associado a uma menor taxa de mortalidade 365 dias após uma SCA, vêm confirmar a tendência previamente identificada por Ishihara et al. (1997).

Vários têm sido os paradigmas explicativos para o paradoxo dos fumadores. O seu confronto permite melhor enquadrar metodologicamente a discussão dos resultados e situar os novos contributos que este estudo pretende trazer para a problemática.

a) A diferença de idades e perfil de risco entre fumadores e não fumadores

Um resultado comum em todos os estudos realizados até à data, é o facto de os doentes fumadores sofrendo SCA serem, aproximadamente, uma década mais jovens e

apresentarem menos factores de risco cardiovasculares. Este dado tem sido apontado por vários investigadores como a principal explicação para o paradoxo (Mueller et al., 1992; Barbash et al., 1995; Gottlieb et al., 1996; Andrikopoulos et al., 2001; Bettencourt et al., 2004; Himbert et al., 2005; Sukiennik et al., 2007; Gaspar et al., 2009). Contudo, o facto de o efeito benéfico persistir após análise multivariada (Molstad, 1991; Barbash et al., 1993; Lee et al., 1995; Purcell et al., 1999; Gourlay et al., 2002; Ruiz-Bailen et al., 2004; Fonarow et al., 2008), leva a crer que o tabagismo, *per se*, constitui uma vantagem em termos de sobrevida após SCA.

b) Maiores taxas de morte súbita pré-hospitalar em doentes fumadores

O tabaco é um conhecido factor de risco cardiovascular e de morte súbita de origem cardíaca. Assim sendo, os fumadores poderão estar mais sujeitos à morte súbita pré-hospitalar, reduzindo artificialmente a mortalidade intra-hospitalar após uma SCA (Gottlieb et al., 1996). São poucos os estudos sobre o tema (Gourlay et al., 2002) mas os resultados tornam plausível afirmar que os fumadores têm uma menor probabilidade de chegar ao hospital com vida, em comparação com os não fumadores, como defendem vários autores (Ockene e Ockene, 1993; Gottlieb et al., 1996; Deckers, 2001; Gourlay et al., 2002). Este facto poderá constituir uma explicação para a menor mortalidade verificada em doentes fumadores após uma SCA.

c) Diferente fisiopatologia na doença cardíaca coronária dos doentes fumadores

O tabaco induz inflamação, disfunção endotelial, níveis mais elevados de fibrinogénio, um perfil lipídico aterogénico e uma maior propensão a tromboembolismo coronário (Barbash et al., 1993; Grines et al., 1995; Taylor et al., 1998). Esta maior tendência para a formação de trombos, nomeadamente

intracoronários, poderia causar SCA em indivíduos com doença coronária menos difusa e que, por isso, teriam um melhor prognóstico após o tratamento (Bettencourt et al., 2004). O tratamento trombolítico deveria, então, ser mais favorável nos doentes fumadores. Contudo, os doentes com hábitos tabágicos não parecem ter uma melhor resposta à trombólise, já que os níveis de fibrinogénio após o tratamento não diferem entre indivíduos com ou sem história de tabagismo (Purcell et al., 1999). Além disso, estudos angiográficos de larga escala (Hasdai et al., 1999) estabeleceram vantagens da PTCA tanto em fumadores como em não fumadores. O substrato anatómico mais favorável nos fumadores, conferido pela doença coronária menos difusa, não parece, portanto, constituir uma explicação válida para o paradoxo.

d) Benefício biológico da nicotina, nomeadamente um condicionamento do miocárdio ao stress isquémico

Esta hipótese baseia-se no facto de a nicotina provocar uma activação prolongada do sistema nervoso simpático (SNS), bem como, libertação aguda de adrenalina. Em teoria, estes efeitos poderiam contribuir para um mecanismo de condicionamento miocárdico (Gourlay e Benowitz, 1996), atenuando o efeito isquémico sobre o músculo cardíaco (Birnbaum et al., 1996). Contudo, neste mesmo estudo, mediante experiências num modelo de rato, concluiu-se que a nicotina, fornecida por via endovenosa, não resulta numa redução do tamanho do enfarte, tornando esta explicação pouco provável.

e) Diferenças de base genética por detrás do início da actividade tabágica

Kunz et al. (2005), num estudo envolvendo rapazes austríacos de 14 anos de idade, fumadores e não fumadores, concluíram que aqueles geneticamente melhor

equipados eram os que começavam a fumar mais cedo, tornando-se, assim, mais susceptíveis de converter-se em fumadores crónicos. Deste modo, aquando da ocorrência de uma SCA, o seu perfil de risco mais favorável, explicaria o paradoxo.

f) O efeito inflamatório crónico da nicotina a nível microvascular

Katayama et al. (2005) acreditam que o efeito inflamatório crónico da nicotina conduz a uma prematura rotura das placas ateroscleróticas, levando à ocorrência de EAM numa idade mais precoce e em indivíduos sem aterosclerose severa. Contudo, a nível microvascular, a hipoxia associada ao tabagismo tem um efeito estimulador da angiogénese. O desenvolvimento de circulação colateral nos doentes fumadores poderá estar na base da prevenção da lesão microvascular aquando da PTCA em indivíduos que sofreram uma SCA (Katayama et al., 2008), contribuindo para o melhor prognóstico dos fumadores após o evento coronário agudo.

O consenso científico ainda não foi atingido. O facto de as covariáveis introduzidas na análise multivariada variar de estudo para estudo poderá estar na base das diferenças encontradas. Por outro lado, as teorias mais recentes, apesar de potencialmente promissoras, carecem ainda de corroboração por estudos de larga escala.

Limitações do Estudo

Para a consideração da validade do estudo importa equacionar possíveis limitações.

Em primeiro lugar é importante referir que as mortes por complicações inerentes a SCA ocorridas antes da chegada ao hospital não foram consideradas.

Por outro lado, apesar de estarmos protegidos de viés de classificação – pela via de exclusão de indivíduos ex-fumadores – pode ter ocorrido, previamente ao registo, viés de

selecção, uma vez que os dados se reportam apenas aos doentes que deram entrada na UCIC dos HUC.

Muito embora o seguimento clínico tenha sido efectuado durante 365 dias, a evolução dos hábitos tabágicos não foi avaliada durante o seguimento. Tal facto pode levar a que os dados dos doentes ditos fumadores se refiram a ex-fumadores, uma vez que cerca de 50% dos doentes deixam de fumar após uma SCA (Ockene e Ockene, 1993).

CONCLUSÕES

A principal descoberta deste estudo é que o melhor prognóstico dos fumadores após a ocorrência de uma SCA se mantém aos 365 dias, mesmo após uma análise multivariada. Com base nestes resultados, o tabagismo constitui um preditor independentemente associado a melhor prognóstico após uma SCA, não só a curto como a longo prazo.

Esta *verdade inconveniente*, não deve, contudo, incitar à prática do tabagismo. O fumo do tabaco continua a ser a principal causa de morte evitável na União Europeia (UE), sendo responsável por mais de meio milhão de mortes/ano (Precioso et al., 2009). Se a estes dados acrescentarmos a mortalidade provocada pela exposição ao fumo ambiental do tabaco, verificamos que estamos perante um verdadeiro problema de saúde individual e pública (Precioso et al., 2009).

Os efeitos deletérios que o tabaco provoca a nível cardiovascular estão bem documentados, quer no desenvolvimento de SCA (aproximadamente uma década antes dos indivíduos não fumadores), quer ao nível da morte súbita de causa cardíaca (Doll e Peto, 1976; Doll et al., 1994; Taylor et al., 1998; Doll et al., 2004; Oliveira et al., 2007). Relativamente aos não-fumadores, os fumadores activos apresentam um risco aumentado em cerca de 70% na mortalidade por doença cardíaca coronária (Jonas et al., 1992). Está igualmente comprovado que a cessação tabágica diminui, rápida e significativamente, o risco

de desenvolvimento de SCA e morte súbita de causa cardíaca, além de melhorar o prognóstico após EAM (Sparrow e Dawber, 1978; Ockene e Ockene, 1993; Doll et al., 1994; Taylor et al., 1998; Deckers, 2001; Doll et al., 2004).

Em fumadores passivos o risco de desenvolvimento de SCA aumenta proporcionalmente ao nível e duração da exposição tabágica (Panagiotakos et al., 2002; Sulo et al., 2008). Similarmente ao que acontece nos fumadores activos, o fumo do tabaco desencadeia uma cascata de acontecimentos a nível químico e molecular que pode culminar no desenvolvimento de doença cardíaca coronária (Taylor et al., 1998).

A implementação da legislação anti-tabágica em locais públicos mostrou uma diminuição no número de admissões hospitalares por SCA, especialmente entre não fumadores (Pell et al., 2008). Os esforços para estimular a supressão tabágica, como medida preventiva primária e secundária, devem, por isso, intensificar-se, com vista a diminuir a prevalência de doença cardíaca coronária e a mortalidade por SCA, tanto em fumadores activos como em fumadores passivos (Taylor et al., 1998; Panagiotakos et al., 2002; Sulo et al., 2008). O período de internamento deve ser considerado como “janela de oportunidade” para encorajar o doente a deixar de fumar, já que esta é uma das maiores armas ao nosso alcance face a doentes fumadores que sofreram uma SCA (Ockene e Ockene, 1993).

AGRADECIMENTOS

Não posso deixar de expressar o meu mais sincero e profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram para tornar exequível a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Professor Doutor Lino Gonçalves, pela disponibilidade, competência técnica e científica.

À minha co-orientadora, Dra. Natália António, pelo constante incentivo e incansável apoio em todas as fases da realização deste trabalho.

À Dra. Adriana Belo, responsável pela análise estatística, cuja cooperação foi fundamental.

Finalmente, ao meu Pai e à minha Mãe, eternos amigos, pilares da minha formação e exemplos que orgulhosamente sigo e admiro.

Referências Bibliográficas

Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, et al. (2001) In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the "smoker's paradox" in a countrywide study. *Eur Heart J* 22(9):776-784.

Barbash GI, White HD, Modan M, Van der Werf F (1993) Smoking and acute myocardial infarction. *Circulation* 87(4):1427-1428.

Barbash GI, Reiner J, White HD, et al. (1995) Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 26(5):1222-1229.

Bettencourt N, Mateus P, Dias C, et al. (2004) The smoker's paradox - a hemodynamic reality? *Rev Port Cardiol* 23(4):547-555.

Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA (1996) Is preconditioning by nicotine responsible for the better prognosis in smokers with acute myocardial infarction? *Basic Res Cardiol* 91(3):240-247.

Bjorck L, Rosengren A, Wallentin L, Stenestrand U (2009) Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction: findings from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions. *Heart* 95(12):1006-1011.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 102(10):1193-1209.

Deckers JW (2001) Smoking and survival in acute coronary syndrome: the fog is clearing. *Eur Heart J* 22(9):724-726.

Doll R, Peto R (1976) Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 2(6051):1525-1536.

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994) Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 309(6959):901-911.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004) Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328(7455):1519.

Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Kinch SH, Kahn HA (1964) The relationship of cigarette smoking to Coronary Heart Disease; The second report of the combined experience of the Albany, NY. and Framingham, Mass. Studies. *JAMA* 190:886-890.

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. (2008) A smoker's paradox in patients hospitalized for heart failure: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur Heart J* 29(16):1983-1991.

Gaspar A, Nabalis S, Rocha S, et al. (2009) Smoking in acute coronary syndromes--the "smoker's paradox" revisited. *Rev Port Cardiol* 28(4):425-437.

Gottlieb S, Boyko V, Zahger D, et al. (1996) Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era (Israeli Thrombolytic National Survey). *J Am Coll Cardiol* 28(6):1506-1513.

Gourlay SG, Benowitz NL (1996) The benefits of stopping smoking and the role of nicotine replacement therapy in older patients. *Drugs Aging* 9(1):8-23.

Gourlay SG, Rundle AC, Barron HV (2002) Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI 2). *Nicotine Tob Res* 4(1):101-107.

Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, et al. (1995) Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 91(2):298-303.

Hasdai D, Lerman A, Rihal CS, et al. (1999) Smoking status and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 137(4 Pt 1):612-620.

Himbart D, Klutman M, Steg G, et al. (2005) Cigarette smoking and acute coronary syndromes: a multinational observational study. *Int J Cardiol* 100(1):109-117.

Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. (1997) Clinical implications of cigarette smoking in acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *Am Heart J* 134(5 Pt 1):955-960.

Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH (1992) Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 86(5):1664-1669.

Katayama T, Iwasaki Y, Sakoda N, Yoshioka M (2008) The etiology of 'smoker's paradox' in acute myocardial infarction with special emphasis on the association with inflammation. *Int Heart J* 49(1):13-24.

Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J, Jr. (1985) Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 110(3):535-541.

Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. (1995) Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91(6):1659-1668.

Molstad P (1991) First myocardial infarction in smokers. *Eur Heart J* 12(7):753-759.

Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, et al. (1992) Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 85(4):1254-1264.

Ockene IS, Ockene JK (1993) Smoking after acute myocardial infarction. A good thing? *Circulation* 87(1):297-299.

Oliveira A, Barros H, Maciel MJ, Lopes C (2007) Tobacco smoking and acute myocardial infarction in young adults: a population-based case-control study. *Prev Med* 44(4):311-316.

Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, et al. (2002) The association between secondhand smoke and the risk of developing acute coronary syndromes, among non-smokers, under the presence of several cardiovascular risk factors: The CARDIO2000 case-control study. *BMC Public Health* 2:9.

Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. (2008) Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 359(5):482-491.

Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. (2009) Secondhand smoke exposure and survival following acute coronary syndrome: prospective cohort study of 1261 consecutive admissions among never-smokers. *Heart* 95(17):1415-1418.

Precioso J, Calheiros J, Pereira D, et al. (2009) [Prevalence and smoking trends in Portugal and Europe]. *Acta Med Port* 22(4):335-348.

Purcell IF, Newall N, Farrer M (1999) Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis. *QJM* 92(6):327-333.

Ribeiro DG, Andrade PJ, Paes Jr JN, Saraiva LR (2003) Acute myocardial infarction: predictors of mortality at a public hospital in the city of Fortaleza, Ceara state. *Arq Bras Cardiol* 80(6):614-620, 607-613.

Rosengren A, Wallentin L, A KG, et al. (2004) Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 25(8):663-670.

Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. (2005) Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 91(9):1141-1147.

Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, et al. (2004) Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest* 125(3):831-840.

Sparrow D, Dawber TR (1978) The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham study. *J Chronic Dis* 31(6-7):425-432.

Sukiennik A, Kozinski M, Debska-Kozinska K, et al. (2007) Smokers versus non-smokers undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: The impact of clinical and procedural characteristics on in-hospital mortality. *Cardiol J* 14(5):482-492.

Sulo G, Burazeri G, Dehghan A, Kark JD (2008) Partner's smoking status and acute coronary syndrome: population-based case-control study in Tirana, Albania. *Croat Med J* 49(6):751-756.

Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P (1998) Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 14(9):1129-1139.

Weisz G, Cox DA, Garcia E, et al. (2005) Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. *Am Heart J* 150(2):358-364.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press* 7(5-6):262-269.